ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

(article 4 paragraphe a de la directive 65/65/CEE telle que modifiée)

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MEDICAMENT

ZAGAM® (sparfloxacine) 200 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sparfloxacine 200 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés blancs pour voie orale. Les comprimés portent sur une face la mention RPR201.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

En raison du risque d’effets indésirables sévères, l’usage de la sparfloxacine doit être réservé au traitement, en cas d’échec d’un traitement classique, des pneumopathies aiguës communautaires documentées radiologiquement:

- dûes à des souches de pneumocoque à haut niveau de résistance à la pénicilline (CMI $\geq$ 2 mg/l) et également résistantes aux autres antibiotiques usuels,

- ou survenant dans un environnement épidémiologique tel que le risque de multirésistance aux antibiotiques usuels est élevé.

4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Ce médicament peut être pris avec ou sans repas, de préférence le soir.

Chez le sujet aux fonctions rénales normales :

- 400 mg le premier jour en une dose unique,
- puis 200 mg/jour en une prise quotidienne.

La durée du traitement d'entretien est de 10 jours en moyenne, jusqu'à un maximum de 14 jours.

Aucun bénéfice ne peut être attendu par l'augmentation de la dose quotidienne.

Chez le sujet insuffisant rénal:

- Aucune étude n'a été menée chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). En raison de la faible élimination urinaire (≈ 10 %) aucune adaptation posologique n’est nécessaire. Néanmoins, la prudence s’impose chez ces patients.

- Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le schéma posologique suivant doit être respecté :
    - 400 mg en dose de charge le 1er jour,
    - puis 200 mg le troisième jour,
    - puis toutes les 48 heures, pour un maximum de 14 jours.

- Les données sont insuffisantes pour une administration chez les hémodialysés ou en cas de dialyse péritonéale. En conséquence, la prescription chez ces patients n’est pas recommandée.

Chez les patients avec une insuffisance hépatique:

- Insuffisance hépatique sans cholestase : aucune modification de la posologie n’est nécessaire (cf. « Propriétés pharmacocinétiques »).

- Aucune donnée n’est disponible chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

4.3. CONTRE-INDICATIONS

- Exposition au soleil, à la lumière naturelle vive et aux rayonnements UV (cf. « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »): il est essentiel de ne pas s'exposer au soleil, à la lumière naturelle vive et aux rayonnements UV pendant toute la durée du traitement et au cours des 5 jours suivant son arrêt.

- Hypersensibilité à la sparfloxacine ou à un produit de la famille des quinolones.

- Association à l'amiodarone, au sotalol et au bépridil (cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

- Chez la femme enceinte ou allaitante (cf. « Grossesse et allaitement »).

- Chez l'enfant jusqu'à la fin de la croissance.

- Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone.

- Déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

- Allongement connu de l'intervalle QT (congénital ou acquis)

L'utilisation concomitante de médicaments anti-arythmiques ou d’autres médicaments qui produisent des torsades de pointes est déconseillée (cf. « Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions »).

4.4. MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI

Phototoxicité:

Les réactions de phototoxicité sont communes et caractérisées par un érythème, un oedème, et des phlyctènes. Ces réactions sont parfois sévères; certains patients peuvent avoir des brûlures du second degré, et peuvent nécessiter une hospitalisation. La fréquence de ces réactions est plus élevée qu'avec d'autres fluoroquinolones.

La phototoxicité peut survenir par temps couvert, ou même en l'absence d'exposition directe au soleil.

En conséquence, les patients devront être prévenus d'éviter toute exposition au soleil, à la lumière vive et aux rayonnements UV pendant toute la durée du traitement et au cours des 5 jours suivant son arrêt.

Les patients doivent être avertis que le traitement par la sparfloxacine doit être arrêté au premier signe ou symptôme de phototoxicité et que toute exposition au soleil, à la lumière vive ou aux rayonnements U.V. doit être évitée au cours des 5 jours suivants.

La guérison peut être lente et une récurrence peut survenir même plusieurs semaines après l'arrêt de la sparfloxacine.

Allongement de l'intervalle QT :

Des allongements de l'intervalle QTc ont été observés chez des volontaires sains recevant la sparfloxacine ; l'augmentation maximale a atteint en moyenne 19 msec à la dose recommandée de 400/200 mg. Dans des études cliniques portant sur 813 patients, l' allongement moyen était de 3 %, et 1,2% d'entre eux ont présenté des intervalles QTc supérieurs à 500 msec (allongement de 100 msec dans 0,3 % des cas) mais sans arythmie.

En conséquence, l'usage de la sparfloxacine est déconseillée chez les sujets avec un allongement de l'intervalle QTc connu congénital ou acquis (par exemple, phase aigue de l'infarctus du myocarde) et chez ceux traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et/ou provoquer des torsades de pointes : par exemple, quinine, chloroquine, érythromycine, terfénadine, astémizole, probucol, halofantrine, pentamidine, vincamine, des antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, procainamide, disopyramide), des antiarythmiques de classe III (par exemple, brétylium), quelques antidépresseurs tricycliques, quelques neuroleptiques (par exemple, sultopride, phénothiazines) (cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

La sparfloxacine est contre-indiquée chez les patients sous amiodarone, sotalol ou bépridil (cf. « Contre-indications »).

Conditions qui prédisposent à la survenue de torsades de pointe

- Hypokaliémie : en présence d'antécédents d'hypokaliémie y compris celle induite par des médicaments pris de façon concomitante (cf. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »), il convient de corriger la kaliémie avant d'instaurer le traitement par la sparfloxacine.

- Bradycardie de toute origine

- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire

- Arythmies cardiaques, en particulier bradyarythmies: utilisation avec précaution et sous surveillance étroite.

Tendinites:

Les tendinites et/ou les ruptures de tendon (particulièrement au niveau du tendon d'Achille) apparaissent sous traitement par quinolones. De telles réactions ont particulièrement été rapportées chez les patients âgés et chez les patients traités par corticostéroïdes. Au premier symptôme de douleur ou d'inflammation, les patients doivent arrêter le traitement par la sparfloxacine et mettre au repos le membre affecté. Si ces tendinites sont observées au niveau du tendon d'Achille, des mesures doivent être prises pour éviter la rupture des deux tendons (par exemple, contention appropriée ou talonnettes).

Mycobactéries:

Chez un sujet suspect de tuberculose, l'activité potentielle de la sparfloxacine sur les mycobactéries doit être prise en compte. La sparfloxacine pourrait négativer les résultats de culture des mycobactéries.

4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Associations contre-indiquées :

- Amiodarone, sotalol et bépridil : risque de torsades de pointes par allongement de l'intervalle QT (addition des effets électrophysiologiques).

Associations déconseillées :

- Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou donner des torsades de pointes:

  . anti-arythmiques: brétylium, disopyramide, procainamide, quinidine.

  . autres médicaments : astémizole, érythromycine, quinine, chloroquine, halofantrine, pentamidine, probucol, terfénadine, vincamine, quelques antidépresseurs tricycliques, certains neuroleptiques (par exemple sultopride, phénothiazines): risque de torsades de pointes par allongement de l'intervalle QTc (addition des effets électrophysiologiques). Une surveillance étroite, clinique et électrocardiographique, est exigée si l'utilisation de tels produits est jugée indispensable.

Associations faisant l'objet d'une précaution d'emploi ***:***

- Sels de fer (voie orale): diminution de la biodisponibilité de la sparfloxacine par chélation et par un effet non spécifique sur la capacité d'absorption du tube digestif. Prendre les sels de fer après la sparfloxacine (plus de 2 heures, si possible) .

- Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (anti-acides): diminution de l'absorption digestive de la sparfloxacine. Les anti-acides doivent être pris à distance de la sparfloxacine (plus de 4 heures si possible).

- Sels de zinc (voie orale), décrit pour des quantités de sels de zinc > 30 mg/j: diminution de l'absorption digestive de la sparfloxacine. Prendre les sels de zinc après la sparfloxacine (plus de 2 heures si possible).

- L'hypokaliémie induite par des médicaments tels que des diurétiques non épargneurs de potassium, des laxatifs stimulants, l'amphotéricine B (I.V.), des corticostéroïdes et le tétracosacaride peut prédisposer à la survenue de torsades de pointes. La kaliémie devra être dans les limites de la normale avant un début de traitement par sparfloxacine. Il faut éviter une hypokaliémie au cours du traitement par sparfloxacine.

- Une bradycardie causée par des médicaments tels que la digoxine et les β bloquants peut prédisposer à la survenue de torsades de pointes. S'il est indispensable d'utiliser la sparfloxacine en association avec un traitement induisant une bradycardie, une surveillance électrocardiographique étroite doit alors être effectuée.

<u>Associations à prendre en compte :</u>

- AINS et théophylline: les antibiotiques de la famille des quinolones peuvent abaisser le seuil épileptogène, particulièrement en association avec des médicaments tels les AINS et la théophylline.

4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de la sparfloxacine en période de grossesse et d'allaitement. Cependant, les études de reproduction chez le rat, le lapin et le singe, traités par voie orale, n'ont révélé aucune perturbation de la fertilité ou du développement péri/post-natal. Administrée à des rattes pendant la phase d'organogenèse, la sparfloxacine a donné lieu à une élévation dose dependante de l'incidence des communications interventriculaires (cet effet n'a pas été retrouvé chez les primates). Comme les autres quinolones, la sparfloxacine a montré un effet arthrotoxique chez les animaux en cours de croissance. Il convient d'indiquer aux femmes en âge de procréer qu'un début de grossesse doit être évité au cours d'un traitement par sparfloxacine; la sparfloxacine ne doit pas être prescrite chez les femmes enceintes.

La sparfloxacine est excrétée dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables graves chez les enfants allaités, il est recommandé de suspendre l'allaitement au cours d'un traitement par la sparfloxacine.

4.7. EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Les patients doivent être avertis du risque potentiel d'effets sur le système nerveux central et il doit être recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser de machines pendant un traitement par sparfloxacine.

4.8. EFFETS INDESIRABLES

- **<u>Phototoxicité</u>** <u>incluant manifestations de coup de soleil, érythème et lésions sévères de type bulleuses. Une récurrence des symptômes après une nouvelle exposition au soleil, plusieurs semaines après l'arrêt du traitement, a été parfois observée</u>.

- **<u>Manifestations cutanées</u>**: éruption, prurit, oedème, phlyctènes.

- **<u>Muscles et articulations</u>**: douleurs musculaires ou articulaires, tendinite, rupture du tendon (cf. « Contre-indications » et « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

- **<u>Système cardiovasculaire</u>**: rares troubles du rythme cardiaque incluant torsades de pointes, arythmie, bradycardie, tachycardie et tachycardie ventriculaire (cf. « Contre-indications » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »).

- **<u>Troubles digestifs</u>**: nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, gastralgies.

- **<u>Système nerveux</u>**: tremblements, sensation d'ébriété, paresthésies, troubles sensoriels, céphalées et vertiges.

- **Troubles psychiques**: hallucinations, troubles du sommeil en début de traitement.

- **Manifestations générales**: rares cas d'hypersensibilité, incluant urticaire, oedème angioneurotique, choc anaphylactique et oedème de Quincke.

- **Hématologie**: cas isolés de thrombocytopénie et rares cas de purpura thrombocytopénique

- **Troubles visuels**: conjonctivite et uvéite.

4.9. SURDOSAGE

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé dans un service correctement équipé et toute exposition au soleil doit être interdite pendant 5 jours. Une surveillance ECG est recommandée en raison de l'allongement possible de l'intervalle QTc. Il n'existe pas d'antidote connu utilisable en cas de surdosage par la sparfloxacine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

ANTIBIOTIQUE DE LA FAMILLE DES QUINOLONES.
(J : Anti-infectieux)

5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

La sparfloxacine, aminodifluoroquinolone, est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones. La sparfloxacine a un spectre d'activité adapté à son indication thérapeutique décrite au paragraphe 4.1. et focalisé sur *Streptococcus pneumoniae*.
Cependant, d'autres espèces bactériennes habituellement sensibles à la sparfloxacine peuvent être associées dans certaines pneumopathies aigues communautaires. Dans un tel cas, aucune association antibiotique n'est nécessaire du fait d'un spectre d'activité qui inclut tous les agents pathogènes respiratoires.

- Espèces habituellement sensibles (CMI ≤ 1 mg/l) :

Streptococcus pneumoniae, y compris les souches résistantes aux β-lactamines et aux macrolides,
Streptococcus des groupes A, C et G,
Staphylococcus sensible à la méticilline
Haemophilus influenzae, y compris les souches productrices de β-lactamase
Moraxella catarrhalis
Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia psittaci* et *pneumoniae*
Legionella

- Espèces résistantes (CMI > 2 mg/l) :

Staphylococcus résistant à la méticilline

5.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Absorption :

L'absorption de la sparfloxacine est rapide avec un pic sérique à 3-5 heures après la première prise. L'absorption orale n'est pas modifiée par la prise concomitante d'aliments. L'état d'équilibre est atteint dès le 1er jour grâce à une dose de charge initiale qui est le double de la dose quotidienne.

Posologie	Jour 1		Etat d'équilibre	
	C. max. µg/ml	C. min. µg/ml	C. max. µg/ml	C. min. µg/ml
400 mg*/200 mg**	1,7	0,6	1,4	0,5

* Dose de charge
** Posologie quotidienne

Distribution :
Après absorption d'une dose de charge de 400 mg, les concentrations dans le liquide extravasculaire sont équivalentes aux taux plasmatiques. Dans les tissus bronchopulmonaires, les concentrations atteintes sont supérieures aux CMI des espèces bactériennes sensibles à la sparfloxacine: 10µg/g dans le parenchyme pulmonaire, 16,7 µg/ml dans le surfactant alvéolaire et 2 à 5 µg/g dans la muqueuse bronchique.

La sparfloxacine se concentre préférentiellement dans les macrophages atteignant des concentrations de 40 à 50 µg/g.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 45 %.

Métabolisme :
La sparfloxacine est métabolisée au niveau hépatique en un métabolite glycuroconjugué inactif. Le métabolisme est indépendant du système d'oxydation des cytochromes, en particulier du cytochrome P450.

Elimination :
La demi-vie d'élimination est de 20 heures environ. L'excrétion se fait par voie fécale ou urinaire: 2/3 dans les fèces sous forme inchangée, 1/3 dans les urines sous forme inchangée et sous forme glycuroconjuguée.

L'excrétion biliaire, sous forme essentiellement glycurocongugée, représente 10 à 20 % de la dose administrée.

Populations à risque :

Insuffisant rénal: En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30ml/min), la demi-vie plasmatique de la sparfloxacine atteint 35-40 h, du fait d'une hydrolyse partielle du métabolite glycuroconjugué. On observe une accumulation du métabolite glycuroconjugué.

Insuffisant hépatique: la demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les insuffisants hépatiques sans cholestase.

Sujet âgé: il n'y a pas de modification des paramètres pharmacocinétiques chez le sujet âgé.

5.3. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES

La sparfloxacine montre le profil de toxicité suivant :

- hépatotoxicité caractérisée par une augmentation des enzymes hépatiques (par exemple l'aspartaminotransférase) et une modification cytologique des hépatocytes, principalement une *v*acuolisation ou une nécrose hépatocytaire mono ou pluricellulaire;

- néphrotoxicité, principalement glomérulonéphrite ou néphrite interstitielle;

- cardiotoxicité avec un allongement marqué de l'intervalle QT, survenant à des doses proches des doses thérapeutiques;

- arthrotoxicité;

- phototoxicité.

Sous exposition aux rayonnements U.V., la sparfloxacine peut présenter des propriétés mutagènes et des effets carcinogènes.

Au cours des études de reproduction, des anomalies à type de communication interventriculaire ont été observées chez les jeunes rats, mais n'ont pas été retrouvées chez les jeunes singes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. LISTE DES EXCIPIENTS

Cellulose microcristalline,
Amidon de maïs,
L-hydroxypropylcellulose,
Stéarate de magnésium,
Silice colloïdale anhydre,
Hypromellose,
Macrogol 6000,
Dioxyde de titane

6.2. INCOMPATIBILITES

6.3. DUREE DE CONSERVATION

2 ans.

6.4. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

6.5. NATURE ET CONTENANCE DU RECIPIENT

Plaquette thermoformée (PVC-PE-PVDC) - 6 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PE-PVDC)

6.6. MODE D'EMPLOI, INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION

7. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

RHÔNE D.P.C. EUROPE 20 avenue Raymond Aron 92165 Antony Cedex FRANCE	SPECIA 16 rue Clisson 75636 Paris Cedex FRANCE	RHÔNE-POULENC RORER Boulevard Sylvain Dupuis 243 Boîte 3 1070 Brussels BELGIUM

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE LA REVISION DU TEXTE

ANNEXE II

OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES DES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ